



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.015
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):552-557.

· 基础研究 ·

小肠代谢在十二指肠空肠旁路术对 2 型糖尿病的治疗作用及机制

陈皓, 郭刚, 张瑞

(天津医科大学内分泌研究所 卫生部激素与发育重点实验室, 天津 300070)

摘要

目的: 观察十二指肠空肠旁路术 (DJB) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠的治疗效果及机制。

方法: 将高脂饲料联合小剂量链脲佐菌素诱导的 T2DM 模型大鼠随机分为 DJB 组和假手术组, 每组 15 只。观察 2 组大鼠手术前后体质量、空腹血糖及血脂的变化; 于术后 8 周取 DJB 组大鼠 Roux 肠袢以及假手术组大鼠相应的肠组织标本, 称重并用 RT-PCR 和 Western blot 检测参与糖代谢和脂代谢关键酶 mRNA 和蛋白表达。

结果: 术前两组空腹血糖、血脂水平、体质量均无统计学差异 (均 $P>0.05$)。术后 DJB 组与假手术组比较, 空腹血糖水平与各血脂指标均明显降低 (均 $P<0.05$), 但体质量无统计学差异 ($P>0.05$); Roux 肠袢质量明显增加 (2.025 g vs. 0.702 g), 肠组织参与糖代谢和脂代谢关键酶的 mRNA 及蛋白水平均明显升高 (均 $P<0.05$)。

结论: DJB 能有效降低 T2DM 大鼠的血糖、血脂水平, 该作用可能与术后小肠自身代谢的改变有关。

关键词

胃肠吻合术; 糖尿病, 2 型; 大鼠

中图分类号: R656.6

Therapeutic effect of duodenal-jejunal bypass on type 2 diabetes mellitus and the mechanism

CHEN Hao, GUO Gang, ZHANG Rui

(Key Lab of Hormones and Development of Ministry of Health, Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract

Objective: To investigate the therapeutic effect of duodenal-jejunal bypass (DJB) surgery on type 2 diabetes mellitus (T2DM) in rats and the mechanism.

Methods: Rats with T2DM induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection were randomly divided into DJB group or sham operation group, with 15 rats in each group. The changes in body weight, fasting blood glucose and lipid profiles before and after operation in both groups were examined. At 8 weeks after operation, the specimens of intestinal Roux loop in rats of DJB group and corresponding intestinal segment in rats of sham operation group were harvested and weighed, and then the mRNA and protein expressions of the key enzymes involved in glucose and lipid metabolism were determined by RT-PCR and Western blot analysis.

基金项目: 天津市自然科学基金面上基金资助项目 (14JCZDJC33700)。

收稿日期: 2016-02-04; **修订日期:** 2016-03-11。

作者简介: 陈皓, 天津医科大学内分泌研究所 / 卫生部激素与发育重点实验室硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢病方面的研究。

通信作者: 张瑞, Email: 1683039118@qq.com

Results: There was no significant difference in fasting blood glucose and lipid levels and body weight between the two groups before operation (all $P>0.05$). In DJB group compared with sham operation group after operation, the fasting blood glucose level and each lipid index were significantly decreased (all $P<0.05$), but body weight showed no significant change (2.025 g vs. 0.702 g), the weight of intestinal Roux loop was significantly increased and both mRNA and protein levels of the key enzymes for glucose and lipid metabolism were significantly increased (all $P<0.05$).

Conclusion: DJB can effectively reduce glucose and lipid levels in T2DM rats, and this effect may probably contribute to the alteration in metabolic patterns of the small intestine itself after operation.

Key words Gastroenterostomy; Diabetes Mellitus, Type 2; Rats

CLC number: R656.6

胃旁路术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 能够持续减轻体质量, 同时可以长期、有效的控制血糖, 2011年中华医学会将其列入中国2型糖尿病 (T2DM) 防治指南^[1]。然而RYGB有严格的手术适应证, 适用于肥胖的T2DM患者。十二指肠空肠旁路术 (duodenal-jejunal bypass, DJB) 作为其改良术式, 仅旷置近端小肠, 保留了胃的完整性, 对非肥胖T2DM患者也取得了一定的治疗效果^[2-4], 然而其确切机制尚未阐明。近来研究发现, RYGB后小肠形态适应性改变, 在T2DM缓解过程中起到关键性作用^[5]。本实验通过构建T2DM大鼠DJB动物模型, 研究术后小肠糖代谢关键酶mRNA与蛋白水平的改变, 探讨外科手术改善T2DM的内在机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

34只8周龄雄性SD大鼠, 购买于北京维通利华实验动物技术有限公司, 体质量180~200 g, 饲养于天津实验动物中心[实验动物许可证号: SCXX (京) 20120001]; 链脲佐菌素 (STZ) 购自美国Sigma公司; TRIzol、逆转录试剂盒、SYBR Green real-time PCR Master Mix购自Takara宝生物公司; anti-HK2抗体购自美国Santa Cruz公司; anti-HMGCR抗体和anti-GLUT-1抗体购自美国Abcam公司; 辣根酶标记兔抗山羊IgG (H+L)、辣根酶标记山羊抗兔IgG (H+L) 购自中衫金桥公司。

1.2 方法

1.2.1 大鼠T2DM模型的建立及实验分组 大鼠经适应性饲养1周后, 结合文献^[6]及预实验结果, 将34只大鼠高脂饲料喂养4周后, 尾静脉注射

STZ (30 mg/kg) 诱导T2DM模型。3 d后检测大鼠的随机血糖, 随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L即为造模成功。从造模成功的大鼠中, 挑选血糖、体质量较为均一的30只大鼠进行实验。将其随机分为DJB组、假手术组, 每组15只, 于注射STZ后1周进行相应手术。

1.2.2 手术方式 术前12 h禁食不禁水, 10%的水合氯醛3 mL/kg腹腔注射麻醉。自上腹部正中做3~4 cm切口逐层进腹, 于幽门远端1~2 cm处断开十二指肠和胃, 闭合十二指肠残端; 于Treitz韧带下约15 cm处切断上段空肠; 将远端空肠与幽门端吻合; 将近端空肠端侧吻合于胃-空肠吻合口远端约10 cm处。假手术组在与DJB组相同的小肠相应部位分别切断, 再原位端端吻合, 不改变胃肠道本身正常解剖结构。控制假手术组的手术时间, 已达到与DJB组相似的麻醉及手术创伤。

1.2.3 测大鼠体质量、空腹血糖 于术前及术后1、2、4、8周测体质量及空腹血糖。空腹血糖测量方式: 大鼠禁食不禁水12 h, 取微量尾尖血滴于快速血糖仪, 测其空腹血糖。

1.2.4 血脂指标的测定 术前及术后8周取大鼠内眦静脉血, 4℃下4 000 r/min离心10 min, -80℃冰箱保存, 在天津医科大学总医院检验科进行血脂检测。

1.2.5 测大鼠Roux肠袢质量 术后8周处死大鼠, 取DJB组大鼠Roux肠袢及假手术组大鼠相应的肠段, 用生理盐水洗净肠腔, 无菌纱布吸干水分后称其重量并拍照, 随后立即放入液氮中保存。

1.2.6 RT-PCR检测 取各组大鼠Roux肠袢50 mg, 用TRIzol抽提总RNA, 逆转录为cDNA。按20 μ L体系进行实时荧光定量PCR: 10 μ L SYBR, 3 μ L cDNA, 1 μ L上游引物, 1 μ L下游

引物, 5 μ L H₂O, 反应程序: 95 $^{\circ}$ C 10 min; 95 $^{\circ}$ C 30 s, 53 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 15 s, 40 个循环, 每样孔重复 3 次。对糖代谢和脂代谢关键酶丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)、己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、磷酸果糖激酶 2 (phosphofructokinase 2, PFK-2)、磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 (phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1)、谷氨酰胺 6 磷酸果糖转氨酶 1 (glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1, GFPT1)、葡萄糖-6-磷酸脱氢

酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDHK1)、低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR)、葡萄糖转运体 1 (glucose transporter-1, GLUT-1)、3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 和胆固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)mRNA 水平进行检测。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 mRNA 的相对表达量, PCR 引物序列见表 1。

表 1 基因引物序列

Table 1 Gene sequences of the primers

基因	上游引物	下游引物
B2M	5'-CGA GAC CGA TGT ATA TGC TTG C-3'	5'-GTC CAG ATG ATT CAG AGC TCC A-3'
GAPDH	5'-GAC ATG CCG CCT GGA GAA AC-3'	5'-AGC CCA GGA TGC CCT TTA GT-3'
PFK-2	5'-TGG CTA CCG TGG ACC TGG AGA-3'	5'-CCC TGA CAG CAG CAT TCA TAC CT-3'
HK2	5'-GGG GAC GAC GGT ACA CTC A-3'	5'-CCC GCT AAT CAT CTT CTC AAA-3'
PKM2	5'-ATT GAC TCC GCA CCC ATC A-3'	5'-GCC ACA TTC ATC CCA GAC TTA-3'
PDHK1	5'-ATG CGA GAC GGC TTT GTG-3'	5'-TGT ATT GGC TGT CCT GGT GAT-3'
GLUT-1	5'-CGC TTC CTG CTC ATC AAT C-3'	5'-ATC ATC TGC CGA CCC TCT T-3'
G6PD	5'-GAT CCT GAG GGA AGA GTT GTA C-3'	5'-TGA GTC GTG AGC GGG CAT A-3'
PSAT1	5'-TTC CAG ACC CAA GCA CCT-3'	5'-TCA TCA CGG ACA ATC ACT ACC-3'
GFPT1	5'-CAG ACA CAG AGA CCA TCG CTA A-3'	5'-CGC ACA CCA ATC AAG AGA GG-3'
LDLR	5'-TGG GGT TCT TGT CCA TCT T-3'	5'-CTG GGT TGT CAA AGT TTA TGC-3'
HMGCE	5'-TGT GGG AAC GGT GAC ACT TA-3'	5'-CTT CAA ATT TTG GGC ACT CA-3'
SREBP	5'-AGA CTT GGT CAT GGG GAC AG-3'	5'-GGG GAG ACA TCA GAA GGA CA-3'

1.2.7 Western blot 检测 采用 RIPA 裂解液提取小肠组织总蛋白, BCA 法检测蛋白浓度, 加入蛋白上样缓冲液后煮沸 10 min 使蛋白变性。取变性的蛋白 20 μ g/孔, 在 5% 浓缩胶和 10% 的分离胶中分别以 60 V 和 120 V 恒压电泳。电泳结束后恒流 250 mA 将蛋白转至 PVDF 膜, 以 5% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h 后, 加入一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜。PBST 洗膜 5 次, 加入 2 抗孵育 1 h。再次洗膜后采用 ECL 化学发光在 X 片上显示蛋白条带。用 Image J 软件分析条带的灰度值。

1.3 统计学处理

实验数据采用 SPS S17.0 软件分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后前后体质量的变化

术后 1 周, DJB 组与假手术组体质量均降低, 但与术前比无明显差异 ($P = 0.523$)。至实验结束时, DJB 组与假手术组体质量差异无统计学意义 ($P = 0.747$) (表 2)。

表 2 大鼠手术前后体质量的比较 ($n = 15, g$)Table 2 Comparison of body weight between the two groups of rats before and after operation ($n = 15, g$)

组别	术前	术后 (周)				
		1	2	3	4	8
DJB 组	333.60 \pm 23.23	322.67 \pm 24.43	331.36 \pm 19.60	339.09 \pm 24.84	348.45 \pm 20.91	370.27 \pm 31.61
假手术组	338.93 \pm 20.87	328.57 \pm 22.03	336.29 \pm 21.86	343.07 \pm 25.66	345.29 \pm 28.57	374.14 \pm 27.60
<i>P</i>	0.514	0.523	0.565	0.700	0.761	0.747

2.2 术后 Roux 肠袢质量的改变

术后8周, DJB组Roux肠袢与假手术组相应肠段的质量分别为 (0.702 ± 0.132) g、 (2.025 ± 0.455) g, DJB组Roux肠袢质量约为假手术组3倍, 差异有统计学意义($P=0.000$) (图1)。

2.3 手术前后空腹血糖的变化

术后1周, DJB组血糖较术前明显降低, 至术后第8周空腹血糖仍维持在较低水平, 且各时间点血糖水平与假手术组相比有统计学差异($P<0.01$) (表3)。



图1 大鼠肠段的大体形态观察
Figure 1 Observation of the gross features of the small bowel segments of the rats

表3 大鼠手术前后空腹血糖的比较 ($n=15$, mmol/L)

Table 3 Comparison of fasting blood glucose levels between the two groups of rats before and after operation ($n=15$, mmol/L)

组别	术前	术后(周)				
		1	2	3	4	8
DJB组	21.93 ± 1.57	$12.43 \pm 2.09^{1,2)}$	$7.78 \pm 1.85^{1,2)}$	$7.14 \pm 1.28^{1,2)}$	$7.84 \pm 1.86^{1,2)}$	$7.38 \pm 1.09^{1,2)}$
假手术组	22.32 ± 1.37	21.65 ± 1.90	23.26 ± 1.62	22.73 ± 1.87	23.08 ± 2.05	23.47 ± 2.33
P	0.471	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与假手术组比较, $P<0.05$; 2) 与术前比较, $P<0.05$

Note: 1) $P<0.05$ vs. sham operation group; 2) $P<0.01$ vs. preoperative level

2.4 手术前后血脂的变化

术前DJB组与假手术组血清TC、TG和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)无统计学差异

($P>0.05$)。术后8周, DJB组血清TC、TG和FFA均较术前明显降低, 且低于相应时间点假手术组($P<0.05$) (表4)。

表4 大鼠手术前后血脂的比较 ($n=15$, mmol/L)

Table 4 Comparison of lipid parameters between the two groups of rats before and after operation ($n=15$, mmol/L)

组别	TC		TG		FFA	
	术前	术后8周	术前	术后8周	术前	术后8周
DJB组	3.51 ± 0.71	$2.40 \pm 0.49^{1,2)}$	2.37 ± 0.29	$1.02 \pm 0.40^{1,2)}$	1.18 ± 0.40	$0.50 \pm 0.08^{1,2)}$
假手术组	3.43 ± 0.47	3.61 ± 0.52	2.30 ± 0.34	2.48 ± 0.32	1.37 ± 0.39	1.27 ± 0.35
P	0.724	0.000	0.524	0.000	0.190	0.000

注: 1) 与假手术组比较, $P<0.05$; 2) 与术前比较, $P<0.05$

Note: 1) $P<0.05$ vs. sham operation group; 2) $P<0.01$ vs. preoperative level

2.5 术后小肠糖代谢与脂代谢关键酶基因水平的改变

术后8周, 与假手术组大鼠空肠相应部位比较, DJB组大鼠Roux肠袢糖酵解关键酶PKM2、HK2、GAPDH和PFK-2 mRNA相对表达量均升高, 差异有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.013 、 0.000); 同时糖酵解分支代谢途径中PSAT1、GFPT1以及磷酸戊糖途径关键酶G6PD mRNA水平均明显升高($P=0.000$ 、 0.000 、 0.004), 此外抑制三羧酸循环PDHK1相对表达量也明显升高($P=0.000$)。对Roux肠袢涉葡萄糖和胆固醇摄取以及胆固醇生物合成关键酶mRNA水平检测发现, DJB组大鼠LDLR、GLUT-1、HMGCR和

SREBP2的mRNA明显高于假手术组($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000) (图2)。

2.6 术后 GLUT-1、HMGCR、HK2 蛋白表达的改变

术后8周, 采用Western blot检测, 结果显示, DJB组大鼠Roux肠袢GLUT-1、HMGCR和HK2蛋白表达量分别为 0.772 ± 0.159 、 0.839 ± 0.284 、 0.961 ± 0.112 , 而假手术组大鼠空肠相应部位的蛋白表达量分别为 0.113 ± 0.044 、 0.390 ± 0.160 、 0.424 ± 0.067 , DJB组大鼠各蛋白表达量均高于假手术组, 差异有统计学意义($P=0.001$ 、 0.033 、 0.001) (图3)。

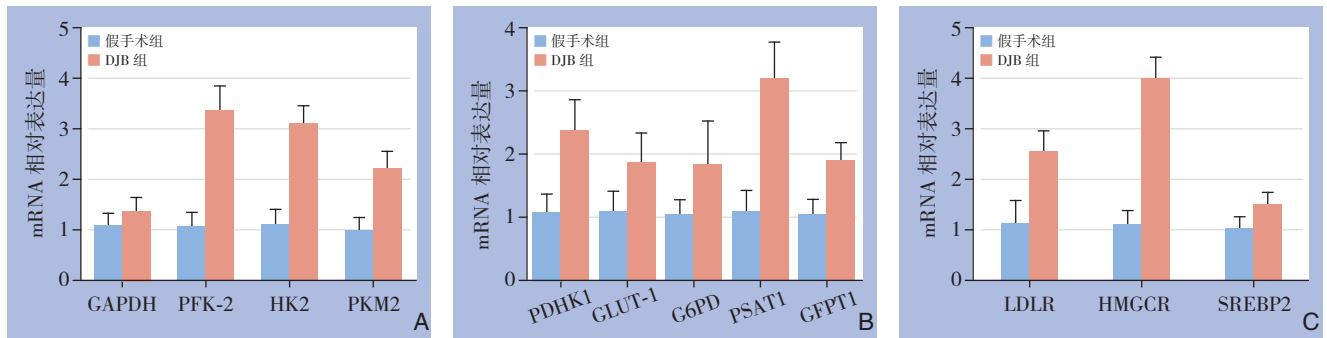


图2 各组大鼠糖代谢与脂代谢关键酶 mRNA 检测 A: 糖酵解关键酶; B: 葡萄糖摄取与利用关键酶; C: 脂代谢关键酶
Figure 2 Determination of mRNA expressions of the key enzymes of glucose and lipid metabolism A: Key enzymes of glycolysis; B: Key enzymes of glucose uptake and utilization; C: Key enzymes of lipid metabolism

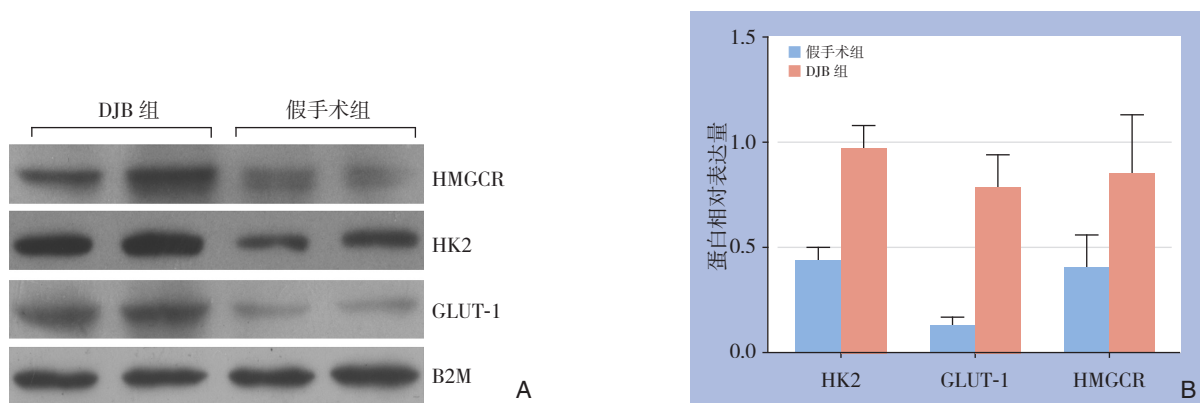


图3 GLUT-1、HMGCR 和 HK2 蛋白表达检测 A: Western blot 检测; B: 各蛋白相对表达量
Figure 3 Determination of protein expressions of GLUT-1, HMGCR and HK2 A: Western blot analysis; B: Relative expression level of each protein

3 讨论

RYGB能够显著长效的降低体质量,对于病态肥胖的T2DM患者有良好的治疗效果^[7-10]。越来越多动物实验和临床资料表明,术后早期血糖即可恢复正常,远早于体质量显著下降的时间,外科手术治疗T2DM存在不依赖于体质量减轻的机制^[11-14]。基于此Rubino等^[15-16]提出2型糖尿病是一种可手术治疗的小肠外科疾病。DJB作为RYGB的改良术式,具有良好的降糖效果,且适用于非肥胖T2DM患者^[17]。本研究结果显示,DJB对T2DM大鼠有良好的降糖效果,且术后各时间点,DJB组与假手术组大鼠体质量均无显著差异,与上述文献报道一致。

已有研究^[18]报道,RYGB后未消化的食物进入Roux肠袢,使其出现肥大和增生等形态学改变。采用投射电子显微镜观察Roux肠袢刷状缘的超微结构,结果发现,与假手术组相比微绒毛的长度和密度增加了60%^[19-20]。同时细胞增殖标志物Ki-67在手术组显著高于假手术组^[21]。本研究发现,术后8周DJB组大鼠Roux肠袢重量约为假手术

组3倍。肠道能量主要来源于葡萄糖和谷氨酰胺代谢,DJB后Roux肠袢增生和肥大,可能需要消耗大量能量以达到其质量的增加。因此推测,DJB对机体血糖稳态的调节,可能由于小肠增加了对葡萄糖摄取和利用,以满足其组织生长和正常形态的维持对能量的需求^[22-23]。

为了证实上述假说,本研究对Roux肠袢参与糖代谢和脂代谢关键酶mRNA和蛋白表达情况进行检测。结果发现,与假手术组相应部位相比,DJB组大鼠Roux肠袢葡萄糖分解代谢的关键酶无论RNA还是蛋白水平均有增加。此外PDHK1能够磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶,术后其mRNA相对表达量增加,提示葡萄糖流向三羧酸循环减少。本研究研究结果表明,DJB后Roux肠袢糖酵解增强,产生大量中间产物进入代谢途径,以支持细胞生长和增值。

本研究显示,Roux肠袢涉及胆固醇生物合成的限速酶基因及蛋白水平均显著升高,胆固醇对细胞生长和增值至关重要。此外术后8周DJB组血脂水平均得到显著改善,同时Roux肠袢LDLR的mRNA表达量也增加,表明小肠对胆固醇摄取增

加,用于细胞生长和增值。

综上所述,本研究在动物水平上发现,DJB后Roux肠袢自身代谢的改变,可能对血糖的调节起到重要作用。肠道葡萄糖摄取和利用增加,以满足肠道重塑对能量的需求,可能有助于机体葡萄糖代谢调节及血糖控制。探讨DJB治疗T2DM的机制,为改进手术方式以及外科手术治疗在临床上广泛开展提供理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):后插1-后插36. Chinese Diabetes Society (CDS). China Guideline For Type 2 Diabetes (2010)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2012, 20(1):bottom insert 1- bottom insert 36.
- [2] Jiang F, Zhu H, Zheng X, et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in Chinese patients with an average body mass index < 24 kg/m² [J]. Surg Obes Relat Dis, 2014, 10(4):641-646.
- [3] Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study[J]. Ann Surg, 2012, 256(1):72-78.
- [4] Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes[J]. Lancet, 2012, 379(9833):2300-2311.
- [5] Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, et al. Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism and Glycemic Control in Rats After Gastric Bypass[J]. Science, 2013, 341(6144):406-410.
- [6] 孙晓芳, 赵长勇, 陈晖, 等. 高糖高脂饮食加链尿佐菌素建立实验性大鼠2型糖尿病模型[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2009, 29(6):797-800. Sun XF, Zhao CY, Chen H, et al. Establishment of experimental rat model of type 2 diabetes with streptozotocin and high-glucose-high-fat diet[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing, 2009, 29(6):797-800.
- [7] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17):1577-1585.
- [8] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17):1567-1576.
- [9] Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8):695-704.
- [10] 喻敏, 于浩, 邹忠东, 等. 胃旁路术对“肠-胰岛轴”相关激素及二肽基肽酶-IV分泌的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1244-1248. Yu M, Yu H, Zou ZD, et al. Effects of the gastric bypass surgery on secretion of hormone of “enteroinsular axis” and dipeptidyl peptidase-IV[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(10):1244-1248.
- [11] Cohen RV, Rubino F, Schiavon C, et al. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery[J]. Surg Obes Relat Dis, 2012, 8(5):e66-68.
- [12] Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action[J]. Annu Rev Med, 2010, 61:393-411. doi: 10.1146/annurev.med.051308.105148.
- [13] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis[J]. Am J Med, 2009, 122(3):248-256.
- [14] Xu B, Yan X, Shao Y, et al. A Comparative Study of the Effect of Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Duodenal-Jejunal Bypass on Type-2 Diabetes in non-Obese Rats[J]. Obes Surg, 2015, 25(10):1966-1975.
- [15] Rubino F. Is Type 2 Diabetes an Operable Intestinal Disease? A provocative yet reasonable hypothesis[J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 2):S290-296.
- [16] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Ann Surg, 2006, 244(5):741-749.
- [17] Han H, Hu C, Wang L, et al. Duodenal-Jejunal Bypass Surgery Suppresses Hepatic De Novo Lipogenesis and Alleviates Liver Fat Accumulation in a Diabetic Rat Model[J]. Obes Surg, 2014, 24(12):2152-2160.
- [18] Li B, Lu Y, Srikant CB, et al. Intestinal adaptation and Reg gene expression induced by antidiabetic duodenal-jejunal bypass surgery in Zucker fatty rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(7):G635-645.
- [19] Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 297(5):G950-957.
- [20] Spak E, Björklund P, Helander HF, et al. Changes in the mucosa of the Roux-limb after gastric bypass surgery[J]. Histopathology, 2010, 57(5):680-688.
- [21] Kim M, Son YG, Kang YN, et al. Changes in glucose transporters, gluconeogenesis, and circadian clock after duodenal-jejunal bypass surgery[J]. Obes Surg, 2015, 25(4):635-641.
- [22] Hayes MT, Foo J, Besic V, et al. Is Intestinal Gluconeogenesis a Key Factor in the Early Changes in Glucose Homeostasis Following Gastric Bypass?[J]. Obes Surg, 2011, 21(6):759-762.
- [23] Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice[J]. Cell Metab, 2008, 8(3):201-211.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 陈皓, 郭刚, 张瑞. 小肠代谢在十二指肠空肠旁路术对2型糖尿病的治疗作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4):552-557. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.015

Cite this article as: Chen H, Guo G, Zhang R. Therapeutic effect of duodenal-jejunal bypass on type 2 diabetes mellitus and the mechanism[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(4):552-557. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.015